

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL INVESTIGATIONS AND EXPERIMENTAL MEDICINE

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-2-124-138

УДК 616.12-008.313.2-037

ЛОГИСТИЧЕСКАЯ РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕМАТИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*Аксютин Н.В., Шульман В.А., Алданова Е.Е.,
Пелипецкая Е.Ю., Козлов В.В., Петров С.С., Степанов Н.А.*

Изучив ассоциацию генотипа ТТ и аллеля Т с развитием изолированной фибрилляции предсердий (ФП) и построив логистическую регрессионную модель, выявлено, что доля вероятности возникновения изолированной ФП при наличии генотипа ТТ составляет 6,2%; для отсутствия изолированной ФП – 95,1%. Модель предсказывает развитие изолированной ФП с чувствительностью 17,7%. Общий процент корректных предсказаний – 65,4%.

***Цель.** Изучить прогнозирование вероятности возникновения изолированной ФП в зависимости от предикторного генотипа полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с помощью метода множественной логистической регрессии и определить меру статистически значимого влияния предикторного генотипа на развитие патологии.*

***Материалы и методы.** Обследовано 247 пациентов с ФП (113 с изолированной и 134 со вторичной). Контрольная группа представлена 182 здоровыми людьми. Всем проводился определенный спектр функциональных*

и лабораторных методов исследования, в том числе молекулярно-генетическое. Для прогнозирования развития изолированной ФП использовался метод логистического регрессионного анализа.

Результаты. Согласно отношению шансов, наличие генотипа ТТ увеличивает риск развития ФП в 1,8 раза (при наличии аллеля Т риск развития изолированной ФП возрастает в 2,0 раза), построена логистическая регрессионная модель. Коэффициент детерминации модели $R^2=0,062$. Специфичность модели в плане предсказания отсутствия изолированной формы ФП – 95,1%. Модель предсказывает развитие изолированной формы ФП с чувствительностью 17,7%. Общий процент корректных предсказаний – 65,4%.

Заключение. Согласно логистической регрессионной модели, доля вероятности возникновения изолированной ФП при наличии у пациента генотипа ТТ – 6,2%; для отсутствия изолированной ФП – 95,1%. Общий процент корректных предсказаний – 65,4%.

Ключевые слова: изолированная фибрилляция предсердий; логистическая регрессионная модель; полиморфизм rs2200733.

LOGISTIC REGRESSION MODEL AS AN ADDITIONAL MATHEMATICAL METHOD FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF LONE ATRIAL FIBRILLATION

*Aksyutina N.V., Shulman V.A., Aldanova E.E., Petrov S.S.,
Pelipecskaya E.Yu., Kozlov V.V., Petrov S.S., Stepanov N.A.*

After studying the Association of the TT genotype and the T allele with the development of lone atrial fibrillation (AF) and constructing a logistic regression model, it was revealed that the probability share of lone AF in the presence of the TT genotype is 6,2%; for the absence of lone AF – 95,1%. The model predicts the development of lone AF with a sensitivity of 17,7%. The overall percentage of correct predictions is 65,4%.

Background. To study the prediction of the probability of occurrence of lone AF depending on the predictor genotype of polymorphism rs2200733 in chromosome 4q25 using the method of multiple logistic regression and to determine the measure of statistically significant influence of the predictor genotype on the development of pathology.

Materials and methods. 247 patients with AF (113 with lone and 134 with secondary) were examined. The control group was represented by 182 healthy people. All of them were performed a specific range of functional and laboratory methods of research, including molecular genetics. Logistic regression analysis was used to predict the development of lone AF.

Results. According to the odds ratio, the presence of the TT genotype increases the risk of AF by 1,8 times (in the presence of the T allele, the risk of lone AF increases by 2,0 times), a logistic regression model is constructed. Model determination coefficient $R^2=0,062$. The specificity of the model in terms of predicting the absence of an lone form of AF is 95,1%. The model predicts the development of an lone form of AF with a sensitivity of 17,7%. The total percentage of correct predictions is 65,4%.

Conclusion. According to the logistic regression model, the probability of lone AF in the presence of the patient's TT genotype is 6,2%; the absence of lone AF – 95,1%. The total percentage of correct predictions is 65,4%.

Keywords: lone atrial fibrillation; logistic regression model; polymorphism rs2200733.

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма. Распространенность этой аритмии в общей популяции составляет 1–2% [1–3], а в Красноярском крае достигает 2,7–2,8% [1]. Данное заболевание не только существенным образом влияет на качество жизни пациентов, но и способствует развитию жизнеугрожающих состояний, которые могут осложнять его течение. Спектр осложнений при ФП включает достаточно широкий круг состояний, среди которых существенное место занимают тромбоэмболии, сердечная недостаточность, аритмогенная кардиомиопатия. В отдельных случаях данная аритмия способна вызывать внезапную сердечную смерть.

У людей со структурными заболеваниями сердца развитие ФП сопряжено с ремоделированием предсердий и растяжением устьев легочных вен. Возрастные изменения тесно связаны с прогрессирующей утратой специфических клеток, фиброзированием и жировой инфильтрацией синоатриального узла [4]. Данные изменения способствуют уменьшению расслабления желудочков, приводящее к увеличению предсердий, что в свою очередь является ключевым моментом для возникновения ФП [5]. При этом различные сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с ФП, являются субстратом для сохранения аритмии [1].

Однако даже при достаточно изученном механизме возникновения данной аритмии у 1/3 пациентов видимых причин для возникновения ФП обнаружить не удастся. Подобные случаи попадают под определение изолированной ФП или lone atrial fibrillation [6]. Данный термин имеет некоторое расхождение в трактовках различных медицинских сообществ (Американского колледжа кардиологии, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов по ведению больных с ФП), но в целом он характеризует людей в возрасте до 60 лет без клинических или эхокардиографических признаков сердечной болезни, в том числе гипертонии [7]. Подобные случаи могут быть обусловлены генетической предрасположенностью к ФП.

Современными учеными выделен ряд генетических факторов, способствующих развитию данной аритмии. Большинство известных генетических факторов оказывает преимущественное влияние на структуру и функционирование ионных каналов [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Встречаются описания заболевания, носящего семейный характер, в этих случаях ФП наследуется по аутосомно-доминантному типу [10, 15, 16]. Особое внимание в настоящее время сконцентрировано на поиске генов-кандидатов, поскольку ФП, наследуемая по классическому менделевскому типу встречается достаточно редко. Наиболее распространенной в клинической практике является ФП, возникшая как совокупность взаимодействия различных факторов (мультифакториальная). Для нее характерно тесное переплетение и взаимное влияние генетических предикторов и условий окружающей среды, которое является одновременно и стартовой точкой и факторов, способствующих пролонгации в развитии данной аритмии.

Последние годы ознаменованы повышенным интересом к генетическим исследованиям, в частности большое количество Американских, Европейских и Азиатских исследований, было направлено на изучение однонуклеотидных полиморфизмов, в частности полиморфизма rs2200733 4-ой хромосомы [1, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Однако Российские исследования этого полиморфизма до последнего времени в литературе отсутствовали.

Цель

Изучить прогнозирование вероятности возникновения изолированной ФП в зависимости от предикторного генотипа полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с помощью метода множественной логистической регрессии и определить меру статистически значимого влияния предикторного генотипа на развитие патологии.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 247 пациентов с диагностированной ФП, среди них: 113 пациентов с изолированной ФП (медиана возраста подгруппы составила 47,00 лет [35,50;59,50]) и 134 пациента со вторичной ФП (медиана возраста подгруппы – 63,00 года [56,00;68,00]).

Контрольная группа представлена 182 здоровыми людьми (медиана возраста лиц контрольной группы – 59,00 [47,75;65,00] лет). Медиана возраста пациентов основной группы статистически значимо не отличалась от медианы возраста лиц контрольной группы (59,00 лет [47,00;65,00] относительно 59,00 лет [47,75;65,00], $p>0,05$).

Среди включенных в исследование пациентов с ФП 20 человек оказались родственниками I-II степени родства ранее обследованных больных с ФП, среди них 5 мужчин и 15 женщин. Медиана возраста родственников с ФП 61,00 год [34,00;67,00]. Медиана возраста родственников с ФП сопоставима с возрастом контрольной группы (61,00 год [34,00;67,00] относительно 59,00 лет [47,75;65,00], $p>0,05$).

Пациентам проводился определенный спектр функциональных и лабораторных методов исследования: ЭКГ, ЭхоЭКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой, чреспищеводная стимуляция левого предсердия, анализ крови на гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный), молекулярно-генетическое исследование.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «EXCEL», «STATISTICA FOR WINDOWS 10.0» и «IBM SPSS 20».

В нашей работе использовался метод логистического регрессионного анализа. С его помощью стало возможным прогнозирование развития изолированной ФП в зависимости от наличия или отсутствия в геноме обследуемого предикторных генотипов полиморфизма *rs2200733*. В качестве отклика рассматривалась бинарная переменная, где 0 – отсутствие прогнозируемого состояния (ФП), 1 – его наличие.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно отношению шансов выявлено, что наличие генотипов с редким аллелем *T* (*CT+TT*) увеличивает риск развития ФП в 1,5 раза в сравнении с пациентами с генотипом *CC*. Помимо этого, наличие аллеля *T* увеличивает риск развития ФП в 1,6 раз. При разделении пациентов на подгруппы с изолированной и вторичной ФП выявлено, что у пациентов с изолированной ФП наличие генотипа *TT* увеличивает риск развития

ФП в 1,8 раза (при наличии аллеля *T* риск развития изолированной ФП возрастает в 2,0 раза), а в подгруппе больных со вторичной ФП аллель *T* статистически значимо не влияет на возникновение ФП.

На основании полученных нами данных, учитывая наличие или отсутствие в геноме обследуемого предикторного генотипа, используя метод логистического регрессионного анализа, была построена регрессионная модель прогнозирования ФП:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1,367 - 1,213x_1 + 0,322x_2)}},$$

где p – вероятность развития изолированной формы ФП, x_1 – наличие генотипов *CC* или *CT* (аллеля *C*) полиморфизма *rs2200733* (*CC* или *CT* – 1, *TT* – 0) ($b = -1,213$), x_2 – наличие генотипов *TT* или *CT* (аллеля *T*) полиморфизма *rs2200733* (*TT* или *CT* – 1, *CC* – 0) ($b = 0,322$), константа $b_0 = 1,367$.

Модель является статистически значимой ($p = 0,001$) и согласованной с исходными данными.

Результаты построения регрессионной модели развития изолированной формы ФП представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Сводные данные по регрессионной модели развития изолированной формы ФП в зависимости от присутствия аллельных вариантов полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25*

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp(b)	95% Доверит. интервал для Exp(b)	
						Нижняя	Верхняя
генотипы <i>CC</i> или <i>CT</i>	-1,213	0,454	7,142	0,008	0,297	0,122	0,724
генотип <i>TT</i>	0,322	0,267	1,458	0,227	1,380	0,818	2,330
Константа	1,367	1,074	1,619	0,203	3,922		

Из таблицы 1 видно, что статистическую значимость для предсказания имеет только наличие генотипов *CC* или *CT* у пациента. Отрицательный знак коэффициента регрессии указывает, что вероятность развития изолированной ФП возрастает при наличии у пациента генотипа *TT*, имеющего значение 0 в данной бинарной переменной.

Для данной модели коэффициент детерминации $R^2 = 0,062$, что показывает статистически значимое объяснение данным генетическим фактором

вероятности развития изолированной формы ФП у исследуемой группы пациентов на 6,2%. При этом, специфичность модели в плане предсказания отсутствия изолированной формы ФП составляет 95,1%. Модель предсказывает развитие изолированной формы ФП с чувствительностью 17,7%. Общий процент корректных предсказаний составил 65,4%.

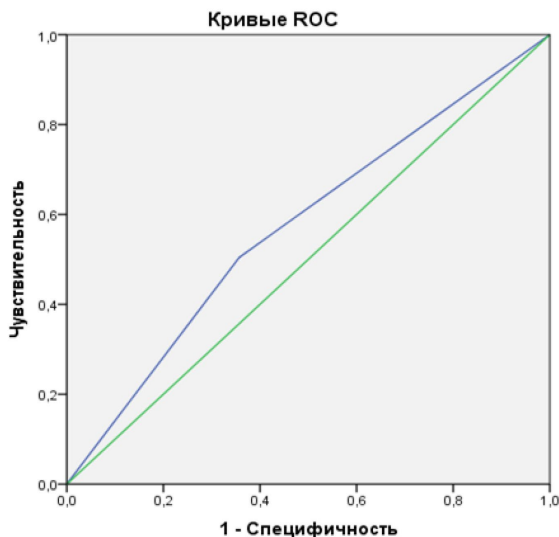


Рис. 1. ROC-кривая регрессионной модели развития изолированной формы ФП в зависимости от присутствия аллельных вариантов полиморфизма *rs2200733*

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,574 \pm 0,034$ (ДИ 95% 0,506-0,641), что является статистически значимым ($p=0,034$) (рис. 1).

Логистическая регрессионная модель, которая была получена в результате нашего исследования, является актуальной для семей больных с изолированной формой ФП. Несмотря на то, что с диагностической точки зрения чувствительность данной модели слабая, ее можно использовать как дополнительный метод оценки риска развития данного нарушения ритма в семьях больных с изолированной ФП. В перспективе нами преследуется цель выявить и изучить новые генетические предикторы развития изолированной ФП, включение которых в модель будет способствовать увеличению чувствительности множественной логистической регрессионной модели, и, как следствие, получению более точного прогноза и

возможности ее использования в практическом здравоохранении. Расширенная логистическая регрессионная модель даст новые возможности прогнозирования возникновения изолированной формы описанной аритмии в зависимости от наличия предикторных генотипов у больных с ФП, что делает возможным учет генетических факторов для осуществления первичной профилактики и индивидуального подхода к лечению. У пациентов с высоким генетическим риском развития изолированной ФП, у родственников которых имеется данная патология, целесообразно ежегодно проводить ЭКГ, ЭхоЭКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование. При наличии ремоделирования левого предсердия, синоатриальных блокад, нарушения внутрижелудочковой проводимости, при частой наджелудочковой экстрасистолы, при коротких пароксизмах суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции (трепетания) предсердий и других нарушениях ритма и проводимости пациента необходимо направлять на обследование в условиях дневного или круглосуточного кардиологического стационара с последующей постановкой на диспансерный учет. В случае необходимости – профилактическая антиаритмическая терапия, а при наличии высокого риска кардиоэмболий – назначение не прямых оральных антикоагулянтов.

Заключение

Таким образом, используя построенную логистическую регрессионную модель, доля вероятности возникновения изолированной ФП при наличии у пациента генотипа *TT* полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25*, прогнозируемая методом логической регрессии, составляет 6,2%; для отсутствия изолированной ФП – 95,1%. Модель предсказывает развитие изолированной ФП с чувствительностью 17,7%. Общий процент корректных предсказаний – 65,4%.

Список литературы

1. Алданова Е.Е. Ассоциация полиморфизмов хромосомы 4q25 у больных с фибрилляцией предсердий: Дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2018. 188 с.
2. Аксютин Н.В. Клинико-генетические предикторы возникновения ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий: Дис. ... д-ра мед. наук. Красноярск, 2014. 246 с.
3. Клинические рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий»: рекомендации РКО, ВОА и АССХ. Москва, 2017. 211 с.
4. Falk R.H. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies // American Journal of Cardiology, 1998, vol. 82, no 8A, pp. 10N-17N.

5. Manyari D.E., Patterson C., Johnson D., Melendez L., Kostuk W.J., Cape R.D. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass // *American Heart Journal*, 1990, vol. 119, no 5, pp. 1069–1076.
6. Lévy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation // *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 1997, vol. 20, no 10, pp. 2670–2674.
7. Makiyama T., Akao M., Shizutaet S., Doi T., Nishiyama K., Oka Y., Ohno S., Nishio Y., Tsuji K., Itoh H., Kimura T., Kita T., Horie M. A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 52, no 16, pp. 1326–1334.
8. Lai L.P., Su M.J., Yeh H.M., Lin J.L., Chiang F.T., Hwang J.J., Hsu K.L., Tseng C.D., Lien W.P., Tseng Y.Z., Huang S.K. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation // *American Heart Journal*, 2002, vol. 144, no 3, pp. 485–490.
9. Shoemaker M.B., Bollmann A., Lubitzet S.A., Ueberham L., Saini H., Montgomery J., Edwards T., Yoneda Z., Sinne M.F., Arya A., Sommer P., Delaney J., Goyal S.K., Saavedra P., Kanagasundram A., Whalen S.P., Roden D.M., Hindricks G., Ellis C.R., Ellinor P.T., Darbar D., Daniela Husser D. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2015, vol. 8, no 2, pp. 296–302.
10. Ellinor P.T., Yi B.A., MacRae C.A. Genetics of atrial fibrillation // *Medical Clinics of North America*, 2008, vol. 92, no 1, pp. 41–51.
11. Judge D.P. The complex genetics of atrial fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, vol. 60, no 13, pp. 1182–1184.
12. Tsai C.T., Lai L.P., Hwang J.J., Lin J.L., Chiang F.T. Molecular genetics of atrial fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 52, no 4, pp. 241–250.
13. Ravn L.S., Hofman-Bang J., Diken U. Relation of 97T polymorphism in KCNE5 to risk of atrial fibrillation // *The American Journal of Cardiology*, 2005, vol. 96, no 3, pp. 405–407.
14. Zeng Z., Tan C., Teng S., Chen J., Su S., Zhou X., Wang F., Zhang S., Gu D., Makielski J.C., Pu J. The single nucleotide polymorphisms of I(Ks) potassium channel genes and their association with atrial fibrillation in a Chinese population // *Cardiology*, 2007, vol. 108, no 2, pp. 97–103.
15. Girona J., Domingo A., Albert D., Casaldáliga J., Mont L., Brugada J., Brugada R. Familial auricular fibrillation // *Revista Española de Cardiología*, 1997, vol. 50, no 8, pp. 548–551.

16. Bertram H., Paul T., Beyer F., Kallfelz H.C. Familial idiopathic atrial fibrillation with bradyarrhythmia // *European Journal of Pediatrics*, 1996, vol. 155, no 1, pp. 7–10.
17. Perez M.V., Hoffmann T.J., Tang H., Thornton T., Stefanick M.L., Larson J.C., Kooperberg C.L., Reiner A.P., Caan B.J., Iribarren C., Risch N.J. African American race but not genome-wide ancestry is negatively associated with atrial fibrillation among postmenopausal women in the Women's Health Initiative // *American Heart Journal*, 2013, vol. 166, no 3, pp. 566–572.
18. Ferrán A., Alegret J.M., Subirana I., Aragonès G., Lluís-Ganella C., Romero-Menor C., Planas F., Joven J., Elosua R. Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies // *Revista Española de Cardiología*, 2014, vol. 67, no 10, pp. 822–829.
19. Mints Y., Yarmohammadi H., Khurram I.M., Hoyt H., Hansford R., Zimmerman S.L., Steinberg S.J., Judge D.P., Tomaselli G.F., Calkins H., Zipunnikov V., Nazarian S. Association of common variations on chromosome 4q25 and left atrial volume in patients with atrial fibrillation // *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 2015, vol. 9, pp. 39–45.
20. Su L., Shen T., Xie J., Yan Y., Chen Z., Wu Y., Yang J., Gu L.S. Association of GWAS-Supported Variants rs2200733 and rs6843082 on Chromosome 4q25 with Ischemic Stroke in the Southern Chinese Han Population // *Journal of Molecular Neuroscience*, 2015, vol. 56, no 3, pp. 585–592.
21. Roberts J.D., Hsu J.C., Aouizerat B.E., Pullinger C.R., Malloy M.J., Kane J.P., Olgin J.E., Marcus G.M. Impact of a 4q25 genetic variant in atrial flutter and on the risk of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2014, vol. 25, no 3, pp. 271–277.
22. Rollo J., Knight S., May H.T., Anderson J.L., Muhlestein J.B., Bunch T.J., Carlquist J. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFHX3, and ApoE ε4 in atrial fibrillation patients // *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2015, vol. 38, no 2, pp. 171–177.
23. He Y.H., Lu X., Bi M.X., Yang L.Q., Xu L.Y., Kong Q.P. The reduction of vascular disease risk mutations contributes to longevity in the Chinese population // *Meta Gene*, 2014, vol. 2, pp. 761–768.

References

1. Aldanova E.E. *Assotsiatsiya polimorfizmov khromosomy 4q25 u bol'nykh s fibrillyatsiyey predserdiy* [Association of chromosome 4q25 polymorphisms in patients with atrial fibrillation]. Krasnoyarsk, 2018. 188 p.

2. Aksyutina N.V. *Kliniko-geneticheskie prediktory vozniknoveniya ishemicheskogo insul'ta u bol'nykh s fibrillyatsiey predserdiy* [Clinical and genetic predictors of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation]. Krasnoyarsk, 2014. 246 p.
3. Klinicheskie rekomendatsii: «Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy» [*Diagnosis and treatment of atrial fibrillation*] : rekomendatsii RKO, VOA i ASSKh. Moscow, 2017. 211 p.
4. Falk R.H. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *American Journal of Cardiology*, 1998, vol. 82, no 8A, pp. 10N-17N.
5. Manyari D.E., Patterson C., Johnson D., Melendez L., Kostuk W.J., Cape R.D. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *American Heart Journal*, 1990, vol. 119, no 5, pp. 1069–1076.
6. Lévy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 1997, vol. 20, no 10, pp. 2670–2674.
7. Makiyama T., Akao M., Shizutaet S., Doi T., Nishiyama K., Oka Y., Ohno S., Nishio Y., Tsuji K., Itoh H., Kimura T., Kita T., Horie M. A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 52, no 16, pp. 1326–1334.
8. Lai L.P., Su M.J., Yeh H.M., Lin J.L., Chiang F.T., Hwang J.J., Hsu K.L., Tseng C.D., Lien W.P., Tseng Y.Z., Huang S.K. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 2002, vol. 144, no 3, pp. 485–490.
9. Shoemaker M.B., Bollmann A., Lubitzet S.A., Ueberham L., Saini H., Montgomery J., Edwards T., Yoneda Z., Sinne M.F., Arya A., Sommer P., Delaney J., Goyal S.K., Saavedra P., Kanagasundram A., Whalen S.P., Roden D.M., Hindricks G., Ellis C.R., Ellinor P.T., Darbar D., Daniela Husser D. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2015, vol. 8, no 2, pp. 296–302.
10. Ellinor P.T., Yi B.A., MacRae C.A. Genetics of atrial fibrillation. *Medical Clinics of North America*, 2008, vol. 92, no 1, pp. 41–51.
11. Judge D.P. The complex genetics of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, vol. 60, no 13, pp. 1182–1184.
12. Tsai C.T., Lai L.P., Hwang J.J., Lin J.L., Chiang F.T. Molecular genetics of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 52, no 4, pp. 241–250.

13. Ravn L.S., Hofman-Bang J., Dixon U. Relation of 97T polymorphism in KCNE5 to risk of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 2005, vol. 96, no 3, pp. 405–407.
14. Zeng Z., Tan C., Teng S., Chen J., Su S., Zhou X., Wang F., Zhang S., Gu D., Makielski J.C., Pu J. The single nucleotide polymorphisms of I(Ks) potassium channel genes and their association with atrial fibrillation in a Chinese population. *Cardiology*, 2007, vol. 108, no 2, pp. 97–103.
15. Girona J., Domingo A., Albert D., Casaldàliga J., Mont L., Brugada J., Brugada R. Familial auricular fibrillation. *Revista Española de Cardiología*, 1997, vol. 50, no 8, pp. 548–551.
16. Bertram H., Paul T., Beyer F., Kallfelz H.C. Familial idiopathic atrial fibrillation with bradyarrhythmia. *European Journal of Pediatrics*, 1996, vol. 155, no 1, pp. 7–10.
17. Perez M.V., Hoffmann T.J., Tang H., Thornton T., Stefanick M.L., Larson J.C., Kooperberg C.L., Reiner A.P., Caan B.J., Iribarren C., Risch N.J. African American race but not genome-wide ancestry is negatively associated with atrial fibrillation among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *American Heart Journal*, 2013, vol. 166, no 3, pp. 566–572.
18. Ferrán A., Alegret J.M., Subirana I., Aragonès G., Lluís-Ganella C., Romero-Menor C., Planas F., Joven J., Elosua R. Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies. *Revista Española de Cardiología*, 2014, vol. 67, no 10, pp. 822–829.
19. Mints Y., Yarmohammadi H., Khurram I.M., Hoyt H., Hansford R., Zimmerman S.L., Steinberg S.J., Judge D.P., Tomaselli G.F., Calkins H., Zipunnikov V., Nazarian S. Association of common variations on chromosome 4q25 and left atrial volume in patients with atrial fibrillation. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 2015, vol. 9, pp. 39–45.
20. Su L., Shen T., Xie J., Yan Y., Chen Z., Wu Y., Yang J., Gu L.S. Association of GWAS-Supported Variants rs2200733 and rs6843082 on Chromosome 4q25 with Ischemic Stroke in the Southern Chinese Han Population. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2015, vol. 56, no 3, pp. 585–592.
21. Roberts J.D., Hsu J.C., Aouizerat B.E., Pullinger C.R., Malloy M.J., Kane J.P., Olgin J.E., Marcus G.M. Impact of a 4q25 genetic variant in atrial flutter and on the risk of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2014, vol. 25, no 3, pp. 271–277.
22. Rollo J., Knight S., May H.T., Anderson J.L., Muhlestein J.B., Bunch T.J., Carlquist J. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFHX3, and ApoE ε4 in atrial fibrillation patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2015, vol. 38, no 2, pp. 171–177.

23. He Y.H., Lu X., Bi M.X., Yang L.Q., Xu L.Y., Kong Q.P. The reduction of vascular disease risk mutations contributes to longevity in the Chinese population. *Meta Gene*, 2014, vol. 2, pp. 761–768.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Аксюткина Наталья Валерьевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
aks-n-v@yandex.ru

Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
shulman36@mail.ru

Алданова Елена Евгеньевна, к.м.н., врач-кардиолог

Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И.С. Берзона
ул. Инструментальная, 12, г. Красноярск, 660123, Российская Федерация
alenka21121@mail.ru

Пелипецкая Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
elenapelipeckaya@yandex.ru

Петров Сергей Сергеевич, врач-кардиолог

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»
ул. Партизана Железняка, 3, а. Красноярск, 660022, Российская Федерация
E-mail: sergey_bayanist@mail.ru

Козлов Василий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
пер. Романовский, 3, г. Москва, 127994, Российская Федерация
kvv.doc@gmail.ru

Степанов Николай Андреевич, студент

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
kolyaghost123@gmail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Aksyutina Natalya Valeryevna, MD, Associate Professor Department of Internal Diseases

Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
aks-n-v@yandex.ru
SPIN-code: 5028-3792
ORCID: orcid.org/0000-0002-4856-2729
ResearcherID: F-3846-2016
Scopus Author ID: 55671852900

Shulman Vladimir Abramovich, MD, Professor Department of internal Diseases

*Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
shulman36@mail.ru*

SPIN-code: 3845-0004

Scopus Author ID: 7003452847

Aldanova Elena Evgenevna, Cand. Med. Sci., Cardiologist

*I.S. Berzon Krasnoyarsk Clinical Hospital №20
12, Instrumentalnaya Str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation
alenka21121@mail.ru*

Scopus Author ID: 56700219700

Pelipeckaya Elena Yurievna, Cand. Med. Sci., Associate Professor Department of Internal Diseases

*Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
elenapelipeckaya@yandex.ru*

ORCID: 0000-0001-5078-2504

Petrov Sergey Sergeevich, Cardiologist

*Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital
3A, Partizan Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
sergey_bayanist@mail.ru*

Kozlov Vasily Vladimirovich, Cand. Med. Sci., Associate Professor Department of public health and healthcare

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of
Health of the Russian Federation*

*3, Romanovsky lane, Moscow, 127994, Russian Federation
kv.doc@gmail.ru*

Stepanov Nikolay Andreevich, student

*Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
kolyaghost123@gmail.ru*